

Diclofenac에 의해 유발된 장내세균전위와 지질과산화에 대한 글루타민의 효과

김은정 · 김정욱*^{#,}

숙명여자대학교 약학대학, *중앙대학교 의과대학 내과학교실

(Received October 23, 2004; Revised December 9, 2004)

Effect of Glutamine on the Diclofenac Induced Bacterial Translocation and Lipid Peroxidation

Eun Jeong Kim and Jeong Wook Kim*^{#,}

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea

*Department of Internal Medicine, Chungang University of College of Medicine, Seoul 140-757, Korea

Abstract — The aim of this study was to examine whether administration of glutamine are able to prevent the NSAID induced bacterial translocation and lipid peroxidation in the rats. The animals with glutamine were fed with L-glutamine for 5 days before diclofenac administration (100 mg/kg orally). 48 hour after diclofenac administration, intestinal permeability, serum biochemical profiles, and malondialdehyde levels of ileum were measured for evaluation of gut damage. Also, enteric aerobic bacterial counts, number of gram-negatives in mesenteric lymph nodes, liver, spleen and kidney and malondialdehyde levels in liver, spleen, kidney and plasma were measured. Diclofenac caused the gut damage, enteric bacterial overgrowth, increased bacterial translocation and increased lipid peroxidation. Co-administration of glutamine reduced the gut damage, enteric bacterial overgrowth, bacterial translocation and lipid peroxidation induced by diclofenac. This study suggested that glutamine might effectively prevent non-steroidal anti-inflammatory drug induced bacterial translocation and lipid peroxidation in the rat.

Keywords □ anti-inflammatory agents, non-steroidal, bacterial translocation, lipid peroxidation, glutamine

비스테로이드성 항염제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs)는 전세계적으로 흔히 사용되고 있는 약물 중의 하나로 골관절 질환 및 통증의 치료, 허혈성심질환과 뇌질환의 예방, 해열 등의 목적으로 사용되고 있는 약제이다.¹⁾ 그러나 이와 같은 효과에도 불구하고 비스테로이드성 항염제에 의한 부작용으로 약물 사용에 제한을 받는 경우가 흔히 있다. 이 중 소화기계에서 발생하는 부작용이 가장 흔하며^{2,3)} 장관장벽의 손상과 장내세균 과증식에 의한 장내세균전위를 유발하기도 한다. 비스테로이드성 항염제에 의한 장내세균 전위는 비대상성 심부전 환자에서 그 중요성이 강조되고 있는데 면역반응을 촉진하여 심부전 악화에 의한 입원기간의 증대를 유발하는 것으로 예상되고 있다.^{4,5)} 또한 복부 수술을 받는 환자에서 수술 전 비스테로이드성 항염제의 투여는 수술 중 및 수술 후 장내세균전위를 유발한다.⁶⁾ 이와 같은 장내세균전위는 유발 원인과 상관없이 병원 내 감염과 패혈증이나 전

신성염증증후군과 동반되는 다발성 장기부전의 주요 발생 기전 중의 하나로 제시되고 있다.⁷⁾

비스테로이드성 항염제는 장관손상 이외에도 간손상 및 신장 손상을 유발하기도 하는데 이와같은 상기약제에 의한 장관 및 간, 신장과 같은 장기의 손상에는 산화적 스트레스가 관여한다.⁸⁻¹⁰⁾ 또한 산화적 스트레스는 장내세균전위와 더불어 패혈증이나 전신성염증증후군과 동반되는 다발성 장기부전의 유발에 관여하므로¹¹⁾ 상기 질환과 같은 중증의 질환자에서 사용되는 비스테로이드성 항염제는 장내세균전위와 산화적 스트레스를 증가시켜 환자의 상태를 악화시킬 수 있다. 또한 다른 병태를 이용한 연구에서 산화적 스트레스가 장관손상 및 장내세균전위가 산화적 스트레스, 특히 지질과산화와 연관성이 있다고 보고하였다.¹²⁻¹⁴⁾

글루타민은 소장 및 대장의 상피세포와 면역기능과 연관된 세포들에서 사용되는 주요 물질 중에 하나로 장관점막세포의 증식을 유발하며 여러 병태모델에서 장관손상을 방지하고 장내세균전위의 억제 및 예방 효과가 보고 되었다.^{15,16)} 또한 글루타민은 패혈증에 의하여 유발된 장관에서의 산화적 스트레스를 감소시키고¹⁷⁾ 화상에서의 산화적 스트레스를 감소시켜 생존율을 증가

*본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-748-9941 (팩스) 02-3785-0160
(E-mail) ekg001@chol.com

시킨다.¹⁸⁾ 그러나 비스테로이드성 항염제에 의한 장내세균전위와 산화적 스트레스에 대한 글루타민의 효과는 아직 입증된 바가 없으며 다만 실험동물에서 장관의 손상을 감소시키며,¹⁹⁾ 임상연구에서 indomethacin 투여에 의한 장관장벽손상에 의한 장투과성의 증가를 글루타민이 억제할 수 있는 것으로 보고되고 있다.²⁰⁾

이에 본 연구에서는 비스테로이드성 항염제에 의한 장내세균전위 및 지질과산화 유발 백서에서 글루타민의 효과를 알아보았다.

실험 방법

대상

7주령의 체중 180~210 gm 정도의 수컷 Sprague-Dawley 백서 32마리를 오리엔트(Orient Co., Ltd., Seoul, Korea)에서 공급받아 실험 전 7일간 적응시켰다. 백서의 사육 시 12시간 간격으로 낮과 밤을 구별하고 사육 온도는 $22 \pm 1^\circ\text{C}$ 로 유지하였으며 고형사료인 Basal diet 5755(PMI Nutrition International, Inc., Richmond, California, USA)와 물을 자유롭게 섭취하게 하였다. 백서들은 실험 시작 전 감염이나 기타 이상소견이 관찰되지 않았다. 백서들은 모두 4군으로 나누었으며 대조군, diclofenac 투여군, diclofenac 및 글루타민 0.5 g/kg/day 투여군, diclofenac 및 글루타민 1.0 g/kg/day 투여군으로 하였으며 각 군 당 백서 8마리를 배정하였다.

Diclofenac에 의한 장손상 유발 및 글루타민의 투여

매일 백서의 물과 사료의 섭취량과 몸무게의 변화를 측정하였다. 밀망을 설치하여 배설물이나 깔집 등 음식물이 아닌 것을 섭취하는 것을 방지하였다. 투여용량 증가에 따른 글루타민의 효과를 관찰하기 위해 글루타민 투여군은 diclofenac 투여 시작 5일 전부터 L-glutamine(Daesang, Co., Ltd., Seoul, Korea)을 각각 0.5 및 1.0 g/kg/day의 용량으로 일일 2차례 금속 경구투여관을 이용하여 경구투여 하였으며 대조군과 diclofenac 투여군은 대조약물로 생리식염수를 같은 방법으로 경구투여 하였다. 장관손상과 장내세균전위에 대한 동물실험들에서 대부분 글루타민을 병태 유발 3일 이전부터 투여해야 효과가 있었으며 1.0 g/kg/day 이하의 용량으로 충분한 효과가 보고 되었다. 비스테로이드성 항염제에 의한 장관손상은 diclofenac sodium(Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA)을 100 mg/kg 용량으로 일회 경구투여 하여 유발하였다.

장투과성의 측정

Diclofenac 투여 48시간 후에 10 mg의 phenolsulfonphthalein (PSP, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA)을 백서에 경구 투여 후 대사케이지에서 PSP 투여 2시간 후부터 24시간 동

안 소변을 수집하였다. 채집된 소변에서의 PSP 농도를 구하기 위하여 증류수로 부피를 일정하게 한 후 2,500 rpm, 10분간 원심분리 하였다. 상등액 1 ml에 10% NaOH 5 ml로 알칼리화시킨 후 560 nm의 파장에서 분광광도계(Smartspect 300, Biorad, Hercules, CA, USA)로 측정하여²¹⁾ 회수된 PSP양을 백분율로 표시하였다.

수술

장투과성 검사를 위한 24시간 소변 채취 후 백서는 ketamine hydrochloride 80 mg/kg 및 xylazine hydrochloride 8 mg/kg를 근주하여 마취한 후에 무균조작으로 복부를 정중양에서 절개하였다. 절개 직후 맹장으로부터 상방 40 cm의 회장에서 장 내용물을 100 mg을 채취하였다. 이후 횡경막을 절개하고 심장에서 혈액을 채취하여 백서를 사망시켰다. 채취한 혈액에서 혈액검사와 지질과산화 측정을 위하여 혈청과 혈장을 분리하였다. 장내세균전위 유무를 알아보기 위하여 무균조작으로 장간막 림프절, 간, 비장 및 신장 100 mg을 채취하고 지질과산화 측정을 위하여 간, 비장 및 신장을 500 mg 각각 이상 채취하였다. 맹장의 장내세균수를 측정하기 위하여 맹장을 1 cm 정도 절개한 후 대변 100 mg을 채취하였다.

장내 호기성 세균수 및 장내세균전위에 대한 검사

회장 및 맹장에서 획득한 장내용물 100 mg을 연속적으로 희석한 후 장내 호기성세균수를 측정하기 위하여 혈액한천배지와 장내 그람 음성세균수를 측정하기 위하여 MacConkey 한천배지에 접종하여 배양기에서 37°C 로 24시간 동안 배양하였다. 배양 후 각 배지에서 자란 집락 수를 관찰하여 CFU(colony-forming unit)/g로 표시하였다. 장내세균전위를 알아보기 위하여 장간막림프절, 간, 비장 및 신장 100 mg을 소독된 Ten Broeck 조직파쇄기를 이용하여 균질화한 후 연속적으로 희석하고 그람 음성세균수를 측정하기 위하여 MacConkey 한천배지에 접종하여 배양기에서 37°C 로 24시간 동안 배양하였다. 배양 후 각 배지에서 자란 집락 수를 관찰하여 CFU(colony-forming unit)/g로 표시하였다.

지질과산화측정

간, 비장, 신장 및 소장의 각 조직을 절단하여 무게를 잰 후 10배의 0.1 M phosphate buffer를 가한 후 Ten Broeck 조직파쇄기를 이용하여 분쇄하여 조직 균질액을 제조하였다. 조직 및 혈장 중 과산화지질은 TBA를 이용한 비색법으로 측정하였다.²²⁾ 각 조직 균질액 및 혈장 1 ml에 TBA 시액 2 ml를 혼합한 후 100°C 의 항온조에서 15분간 가열하여 발색시켰다. 반응액을 3000 rpm, 15분간 원심분리한 후 상등액을 분광광도계로 535 nm에서 흡광도를 측정하여 MDA(malondialdehyde) 양을 구하였다. MDA 표준물질로 1,1,3,3-tetramethoxy propane을 사용하였으며 MDA

양은 nmol/mg protein으로 표현하고 간, 비장, 신장 및 소장의 단백질양은 bovine serum albumin을 표준으로 하여 Bradford 법²³⁾을 이용하여 측정하였다.

혈액 검사

장손상에 따른 장관에서의 단백소실을 측정하기 위하여 백서에서 채취한 혈액으로 총단백, 알부민 수치를 측정하고 총단백 및 알부민 수치 변화가 diclofenac의 간독성에 의한 것이 아님을 증명하기 위하여 ALT, AST 및 총 빌리루빈을 동시에 측정하여 비교하였다.

통계 처리

모든 수치는 평균±표준편차로 표시하고 각 군 간의 차이는 SPSS 11.0 프로그램(SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 이용하여 Mann-Whitney 검정법으로 p value가 0.05 이하인 경우를 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결과 및 고찰

장관 손상

본 연구에서는 장관손상을 알아보기 위하여 장투과성 검사와 장관에서의 지질과산화 측정 뿐 만 아니라 백서의 식이량과 체중변화와 더불어 혈청 내 단백질과 알부민 수치를 측정하였다. 실험동물에서 비스테로이드성 항염제에 의한 장관손상 시 체중변화가 없으며 식이량이 일정하다면 간기능 수치의 변화 없이 변화하는 혈청 내의 단백질과 알부민 수치는 비스테로이드성 항염제에 의한 장관에서의 단백소실을 대변한다.²⁴⁾

장관장벽의 손상을 측정하기 위한 PSP를 이용한 장투과성 검사에서는 대조군보다 diclofenac을 단독 투여한 군에서 4배 이상 증가소견을 보였으며(p<0.001), 글루타민의 투여에 의해 diclofenac에 의한 장투과성의 증가가 감소하였다(p<0.001)(Fig. 1). Diclofenac 투여에 의한 소장에서의 지질과산화의 증가도 같은 양상을 보였다(p<0.05)(Table V).

백서의 7일간 체중변화와 섭취한 식이, 열량 및 단백질의 양

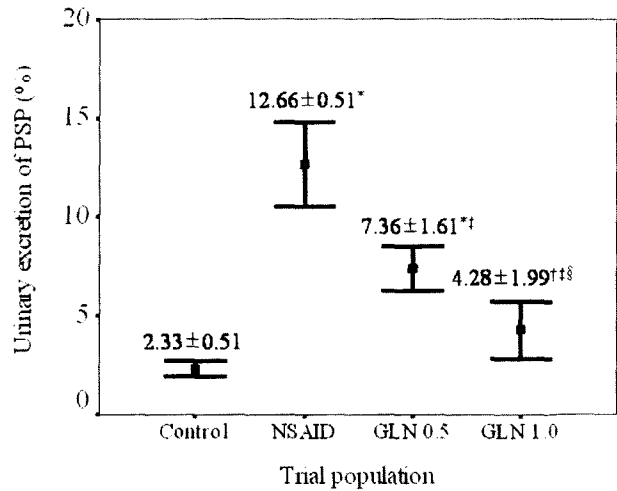


Fig. 1 – The Changes of intestinal permeability measured by 24 hour urinary excretion of PSP (phenolsulfonphthalein). Values are means±SD. Control, control group; NSAID, group with diclofenac; GLN 0.5, group with diclofenac and glutamine 0.5 g/kg/day; GLN 1.0, group with diclofenac and glutamine 1.0 g/kg/day. *p<0.001 and †p<0.01 compared with control. ‡p<0.001 compared with NSAID. §p<0.01 compared with GLN 0.5.

은 대조군보다 diclofenac을 단독 투여한 군에서 적었으며 글루타민을 병합투여한 군에서도 대조군보다 적었으나(p<0.001) diclofenac을 단독 투여한 군과 차이를 보이지 않았다(Table I). 혈액검사에서는 diclofenac 투여군에서 AST, ALT 및 총빌리루빈 수치의 증가소견 없이 대조군보다 혈청의 총단백 및 알부민 수치가 감소하였고(p<0.001), 글루타민을 투여한 군에서는 diclofenac을 단독 투여한 군에 비해 저단백혈증 개선(p<0.05)과 저알부민혈증 개선(p<0.01)이 관찰되었다(Table II). 이는 diclofenac에 의한 장관손상으로 유발된 장관에서의 단백소실이 글루타민의 투여에 의하여 개선됨을 의미한다.

이와 같이 diclofenac에 의한 장관손상으로 발생한 장투과성 및 장관에서의 지질과산화의 증가와 장관에서의 단백질양은 글루타민의 투여에 의해 감소되었으며 글루타민의 투여는 비스테로이드성 항염제에 의한 장관손상을 감소시킴을 알 수 있다.

Table I – Body weight changes and amounts of food Intakes in the animals

Trial population	Body weight change (%/7 days)	Chow intakes (g/100 g BW/7 days)	Protein intakes (g/100 g BW/7 days)	Calorie intakes (cal/100 g BW/7 days)
Control	27.19±5.99	69.83±7.01	13.62±1.37	284.94±28.60
NSAID	6.09±6.62*	50.53±4.21*	10.04±1.02*	209.42±20.46*
GLN 0.5	5.28±5.13*	51.43±6.49*	10.47±1.19*	216.45±25.48*
GLN 1.0	5.28±7.92*	50.59±7.98*	10.62±1.50*	216.48±32.90*

Body weight change was expressed in the percent weight change for 7 days based on the body weight at operation. BW, body weight; Control, control group; NSAID, group with diclofenac; GLN 0.5, group with diclofenac and glutamine 0.5 g/kg/day; GLN 1.0, group with diclofenac and glutamine 1.0 g/kg/day. *p<0.001 compared with control.

Table II - Serum biochemical findings 48 hours after diclofenac administration

Trial population	Total protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	ALT (IU/l)	AST (IU/l)	Total bilirubin (mg/dl)
Control	5.82±0.30	3.67±0.34	26.7±2.9	108.4±14.5	0.25±0.11
NSAID	4.57±0.32*	2.55±0.25*	25.1±4.5	101.6±13.2	0.23±0.07
GLN 0.5	5.03±0.42* [§]	2.98±0.23 ^{†‡}	22.7±7.8	99.8±36.4	0.28±0.07
GLN 1.0	5.17±0.53 ^{†§}	3.05±0.38 ^{†‡}	26.8±7.1	103.0±34.8	0.28±0.04

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; Control, control group; NSAID, group with diclofenac; GLN 0.5, group with diclofenac and glutamine 0.5 g/kg/day; GLN 1.0, group with diclofenac and glutamine 1.0 g/kg/day

* $p < 0.001$ and [†] $p < 0.01$ compared with control.

[‡] $p < 0.01$ and [§] $p < 0.05$ compared with NSAID.

장내세균 과증식 및 장내세균전위

비스테로이드성 항염제는 장관손상에 의한 장투과성의 증가뿐만 아니라 장내세균의 과증식도 유발하는데²⁵⁾ 본 연구에서도 diclofenac 단독 투여군에서 대조군보다 소장 및 대장에서 호기성균 및 그람음성균의 과증식이 관찰되었다($p < 0.001$). 글루타민을 투여한 군에서는 소장의 그람음성균의 과증식이 감소되었고($p < 0.01$), 대장의 호기성 균 및 그람음성균의 과증식이 개선되는 양상을 보였다($p < 0.05$)(Table III). 글루타민의 비스테로이드성 항염제에 의한 장내세균 과증식에 대한 효과는 현재까지의 비스테로이드성 항염제에 의한 장손상 연구에서는 보고 되지 않았으며 장관손상 및 장내세균전위가 유발되는 다른 병태모델의 일부에서 글루타민이 장내세균의 과증식을 억제하였다.²⁶⁾ 하지만 글루타민은 장관의 점막세포 뿐만 아니라 면역과 연관된 세포의 증식을 촉진하여 GALT(gut associated lymphoid tissue)의 활성화로 장관의 면역력을 강화시키므로 장내세균의 과증식을 억제할 수 있다.²⁷⁾

장내세균전위를 관찰하기 위한 간, 비장 및 신장에서의 그람 음성 세균수의 측정결과 diclofenac 투여군에서 대조군보다 장관막 림프절, 간, 비장 및 신장에서 그람음성 세균수의 증가를 관찰할 수 있었다($p < 0.001$). 글루타민 투여군에서는 diclofenac 단독 투여군보다 장관막 림프절, 간, 비장 및 신장에서 그람음성 세균수가 감소하였는데, 간에서는 글루타민 투여 용량의 증가에 따라 그람음성 세균수가 감소하였으며($p < 0.05$) 장관막 림프절에서는 0.5 g/kg의 투여량에도 MDA가 감소하였으나($p < 0.01$) 1.0 g/kg 투여군과는 차이가 없었다. 이에 비해 비장에서는 0.5 g/kg의 투여량에서는 효과가 없었으나 1.0 g/kg 투여시 diclofenac 단독 투여군보다 그람음성 세균수가 감소하였으며($p < 0.01$), 신장에서도 같은 양상이 관찰되었다($p < 0.05$)(Table IV). 이와 같이 비스테로이드성 항염제에 의한 장관손상과 장내세균의 과증식을 억제하는 글루타민은 상기 약제에 의한 장내세균전위를 억제하였다. 하지만 투여 용량에 따른 글루타민의 장내세균전위에 대한 효과는 각 장기에서 다양하게 관찰되며 이에 대한 추가적인

Table III - Changes of the number of enteric bacterial numbers in the small intestine and colon

Trial population	Small intestine		Colon	
	Total aerobes (log CFU/g)	Gram negatives (log CFU/g)	Total aerobes (log CFU/g)	Gram negatives (log CFU/g)
Control	5.282±1.500	4.683±1.417	8.683±0.354	8.435±0.318
NSAID	8.006±1.052*	7.832±0.934*	9.515±0.441*	9.306±0.456*
GLN 0.5	6.901±1.380 [†]	6.807±1.271 [†]	9.424±0.484 [†]	9.134±0.502 [†]
GLN 1.0	6.713±0.908 [‡]	6.241±1.054 [§]	8.929±0.657	8.688±0.780

Control, control group; NSAID, group with diclofenac; GLN 0.5, group with diclofenac and glutamine 0.5 g/kg/day; GLN 1.0, group with diclofenac and glutamine 1.0 g/kg/day.

* $p < 0.001$, [†] $p < 0.01$ and [‡] $p < 0.05$ compared with control.

[§] $p < 0.01$ and ^{||} $p < 0.05$ and compared with NSAID.

Table IV - Bacterial colony counts obtained from culture of the mesenteric lymph node, liver, spleen and kidney

Trial population	MLN (log CFU/g)	Liver (log CFU/g)	Spleen (log CFU/g)	Kidney (log CFU/g)
Control	0.742±0.391	1.542±1.651	1.658±1.830	1.915±1.365
NSAID	6.060±1.037*	5.946±0.448*	5.514±0.755*	4.745±0.599*
GLN 0.5	5.003±0.764*	5.188±0.786*	5.050±0.810*	4.448±0.797*
GLN 1.0	4.369±1.045*	4.457±0.875* ^{§**}	3.883±1.101 ^{‡ **}	3.974±0.870 [†]

MLN, mesenteric lymph node; Control, control group; NSAID, group with diclofenac; GLN 0.5, group with diclofenac and glutamine 0.5 g/kg/day; GLN 1.0, group with diclofenac and glutamine 1.0 g/kg/day.

* $p < 0.001$, [†] $p < 0.01$ and [‡] $p < 0.05$ compared with control.

[§] $p < 0.001$, ^{||} $p < 0.01$ and ^{**} $p < 0.05$ compared with NSAID.

^{**} $p < 0.05$ compared with GLN 0.5.

Table V - Malondialdehyde levels of the small intestine, liver, spleen, kidney and plasma

Trial population	Small intestine (nmol/mg protein)	Liver (nmol/mg protein)	Spleen (nmol/mg protein)	Kidney (nmol/mg protein)	Plasma (nmol/ml)
Control	2.663±2.903	0.559±0.280	1.948±0.559	2.146±0.849	6.066±2.055
NSAID	15.709±11.955*	2.783±0.540*	6.502±1.155*	6.482±1.800*	40.501±8.291*
GLN 0.5	8.674±5.271 [†]	1.714±0.809* [‡]	4.066±1.394 ^{‡§}	5.981±3.344*	35.416±9.336*
GLN 1.0	5.914±5.084 [¶]	1.030±0.483 ^{‡§††}	3.546±2.805 ^{‡¶}	4.193±2.525 ^{‡¶}	20.430±6.527 ^{**§**}

MLN, mesenteric lymph node; Control, control group; NSAID, group with diclofenac; GLN 0.5, group with diclofenac and glutamine 0.5 g/kg/day; GLN 1.0, group with diclofenac and glutamine 1.0 g/kg/day.

* $p < 0.001$, [†] $p < 0.01$ and [‡] $p < 0.05$ compared with control.

[§] $p < 0.001$, [¶] $p < 0.01$ and ^{††} $p < 0.05$ compared with NSAID.

** $p < 0.01$ and ^{‡‡} $p < 0.05$ compared with GLN 0.5.

연구가 필요하다.

간, 비장 및 신장에서의 지질 과산화

Diclofenac에 의한 간, 비장, 신장 및 혈장에서 산화적 스트레스인 지질과산화를 보기 위해 측정된 MDA 수치는 diclofenac투여 군에서 대조군보다 상승하였다($p < 0.001$). 글루타민을 투여한 경우 간, 비장, 신장 및 혈장에서 비스테로이드성 항염제에 의하여 증가한 MDA가 감소하였다. 간에서는 글루타민의 투여량이 증가 할수록 증가된 MDA가 감소하였으며 비장에서는 0.5 g/kg의 투여량에도 MDA가 감소하였으나($p < 0.001$) 1.0 g/kg 투여군과는 차이가 없었다. 이에 비해 신장에서는 0.5 g/kg의 투여량에서는 유의한 효과를 보이지 않았으나 1.0 g/kg 투여시 diclofenac 단독 투여군보다 MDA가 감소하였으며($p < 0.05$) 혈장에서도 같은 양상이 관찰되었다($p < 0.001$)(Table V). 이와 같이 각 장기에서의 MDA 변화의 차이는 각 장기의 비스테로이드성 항염제에 의한 지질과산화 및 글루타민 효과의 차이를 그 원인을 생각할 수도 있으나 아직 이에 대한 구체적인 보고가 없으므로 추가적인 연구가 필요하다.

결 론

비스테로이드성 항염제 사용 전의 글루타민의 투여는 상기약제에 의한 장관손상, 장내세균 과증식 및 장내세균전위와 지질과산화를 억제하며, 비스테로이드성 항염제에 의한 감염성 합병증 및 다발성 장기부전의 발생과 악화의 예방에 효과적일 것으로 생각된다. 그러나 비스테로이드성 항염제에 의한 장내세균전위와 각 장기에서의 산화적 스트레스와의 연관성에 대한 추가적인 연구가 필요하며 동물실험 결과를 기초로 한 임상연구가 병행 되어야 할 것으로 생각된다.

참고문헌

1) Davies, N. M. : Review article: non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal permeability. *Aliment. Pharmacol.*

Ther. **12**, 303 (1998).

- 2) Allison, M. C., Howatson, A. G., Torrance, C., Lee F. D. and Russell, R. I. : Gastrointestinal damage associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.* **327**, 749 (1992).
- 3) Bjarnason, I., Zanelli, G., Smith, T., Prouse, P., Williams, P., Smethurst, P., Delacey, G., Gumpel, M. J. and Levi, A. J. : Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology* **93**, 480 (1987).
- 4) Page, J. and Henry, D. : Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch. Intern. Med.* **160**, 777 (2000).
- 5) Rauchhaus, M., Sharma, R. and Bolger, A. : NSAIDs, intestinal cell integrity, and bacterial translocation in chronic heart failure. *Arch. Intern. Med.* **160**, 3004 (2000).
- 6) Brinkmann, A., Wolf, C. E., Berger, D., Kneiting, E., Neumeister, B., Buchler, M., Radermacher, P., Seeling, W. and Georgieff, M. : Perioperative endotoxemia and bacterial translocation during major abdominal surgery: evidence for the protective effect of endogenous prostacyclin? *Crit. Care Med.* **24**, 1293 (1996).
- 7) Wiest, R. and Rath, H. C. : Gastrointestinal disorders of the critically ill. Bacterial translocation in the gut. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **17**, 397 (2003).
- 8) Basivireddy, J., Vasudevan, A., Jacob, M. and Balasubramanian, K. A. : Indomethacin-induced mitochondrial dysfunction and oxidative stress in villus enterocytes. *Biochem. Pharmacol.* **64**, 339 (2002).
- 9) Basivireddy, J., Jacob, M., Pulimood, A. B. and Balasubramanian, K. A. : Indomethacin-induced renal damage: role of oxygen free radicals. *Biochem. Pharmacol.* **67**, 587 (2004).
- 10) Galati, G., Tafazoli, S., Sabzevari, O., Chan, T. S. and O'Brien, P. J. : Idiosyncratic NSAID drug induced oxidative stress. *Chem. Biol. Interact.* **142**, 25 (2002).
- 11) Alonso de Vega, J. M., Diaz, J., Serrano, E. and Carbonell, L. F. : Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit. Care Med.* **30**, 1782 (2002).

- 12) Eleftheriadis, E., Kotzampassi, K., Papanotas, K., Heliadis, N. and Sarris, K. : Gut ischemia, oxidative stress, and bacterial translocation in elevated abdominal pressure in rats. *World. J. Surg.* **20**, 11 (1996).
- 13) Chiva, M., Soriano, G., Rochat, I., Peralta, C., Rochat, F., Llovet, T., Mirelis, B., Schiffrin, E. J., Guarner, C. and Balanzo, J. : Effect of *Lactobacillus johnsonii* La1 and antioxidants on intestinal flora and bacterial translocation in rats with experimental cirrhosis. *J. Hepatol.* **37**, 456 (2002).
- 14) Ocal, K., Avlan, D., Cinel, I., Unlu, A., Ozturk, C., Yaylak, F., Dirlik, M., Camdeviren, H. and Aydin, S. : The effect of N-acetylcysteine on oxidative stress in intestine and bacterial translocation after thermal injury. *Burns* **30**, 778 (2004).
- 15) Buchman, A. L. : Glutamine: commercially essential or conditionally essential? A critical appraisal of the human data. *Am. J. Clin. Nutr.* **74**, 25 (2001).
- 16) Kudsk, K. A., Wu, Y., Fukatsu, K., Zarzaur, B. L., Johnson, C. D., Wang, R. and Hanna, M. K. : Glutamine-enriched total parenteral nutrition maintains intestinal interleukin-4 and mucosal immunoglobulin A levels. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* **24**, 270 (2000).
- 17) Jung, S. E., Youn, Y. K., Lim, Y. S., Song, H. G., Rhee, J. E. and Suh, G. J. : Combined administration of glutamine and growth hormone synergistically reduces bacterial translocation in sepsis. *J. Korean. Med. Sci.* **18**, 17 (2003).
- 18) Yeh, S. L., Shang, H. F., Lin, M. T., Yeh, C. L. and Chen, W. J. : Effects of dietary glutamine on antioxidant enzyme activity and immune response in burned mice. *Nutrition* **19**, 880 (2003).
- 19) Arndt, H., Kullmann, F., Reuss, F., Scholmerich, J. and Palitzsch, K. D. : Glutamine attenuates leukocyte-endothelial cell adhesion in indomethacin-induced intestinal inflammation in the rat. *JPEN. J. Parenter. Enteral. Nutr.* **23**, 12 (1999).
- 20) Hond, E. D., Peeters, M., Hiele, M., Bulteel, V., Ghos, Y. and Rutgeerts, P. : Effect of glutamine on the intestinal permeability changes induced by indomethacin in humans. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **13**, 679 (1999).
- 21) Nakamura, J., Takada, S., Ohtsuka, N., Heya, T., Yamamoto, A., Kimura, T. and Sezaki, H. : An assessment of indomethacin-induced gastrointestinal mucosal damage *in-vivo*: enhancement of urinary recovery after oral administration of phenolsulfonylphthalein in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* **35**, 369 (1983).
- 22) Buege, J. A. and Aust, S. D. : Microsomal lipid peroxidation. *Method Enzymol.* **52**, 302 (1978).
- 23) Bradford, M. M. : A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem.* **72**, 248 (1976).
- 24) Atchison, C. R., West, A. B., Balakumaran, A., Hargus, S. J., Pohl, L. R., Daiker, D. H., Aronson, J. F., Hoffmann, W. E., Shipp, B. K. and Treinen-Moslen, M. : Drug enterocyte adducts: possible causal factor for diclofenac enteropathy in rats. *Gastroenterology* **119**, 1537 (2000).
- 25) Reuter, B. K., Davies, N. M. and Wallace, J. L. : Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: role of permeability, bacteria, and enterohepatic circulation. *Gastroenterology* **112**, 109 (1997).
- 26) Choi, S. H., Lee, S. and Lee, M. D. : Glutamine on the luminal microbial environment after massive small bowel resection. *J. Korean. Med. Sci.* **17**, 778 (2002).
- 27) Miller, A. L. : Therapeutic considerations of L-glutamine: a review of the literature. *Altern. Med. Rev.* **4**, 239 (1999).